O LÍTIO COMO AGENTE MODIFICADOR DA DOENÇA DE ALZHEIMER

uma revisão crítica integrativa entre homeostase e farmacologia

ABREU FILHO, F. M.

Psicanalista, Cientista da Felicidade, Pós-graduado em Psicanálise e em Psicologia Clínica e Saúde Mental. Pesquisador independente nas áreas de Neurociência, Psiquiatria, Saúde Mental, Envelhecimento e Doenças Neurodegenerativas.

Psicanalista e terapeuta integrativo, com formação técnica em Ciência da Felicidade (UniFatecie) e pós-graduações em Psicoterapia e Psicanálise Clínica e em Saúde Mental e Psiquiatria. Pesquisador independente, com produção científica apresentada no 5º Congresso Brasileiro de Trauma e Medicina de Emergência (Manaus, 2026). Atua em Fortaleza e São Benedito, Ceará, Brasil.

ORCID: https://orcid.org/0009-0006-4693-7597
Currículo Lattes: http://lattes.cnpq.br/7438212451832590
DOI: 10.5281/zenodo.21149786
psicanalista.abreu@gmail.com

Fortaleza — CE
30 de junho de 2026

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) permanece a principal causa de demência no mundo, sem terapia modificadora de curso que seja simultaneamente eficaz, segura e economicamente escalável. O lítio, fármaco de baixo custo já consolidado na psiquiatria como estabilizador de humor, é estudado há mais de duas décadas como candidato a agente neuroprotetor, por sua ação inibitória sobre a glicogênio sintase quinase-3β (GSK-3β), enzima central na hiperfosforilação da proteína tau e na produção de peptídeo beta-amiloide (Aβ). Este trabalho realiza uma revisão crítica integrativa da literatura sobre o lítio como agente modificador da DA, cobrindo evidências epidemiológicas, pré-clínicas, clínicas randomizadas e, sobretudo, o achado de 2025 que identificou o sequestro do lítio endógeno pelas placas amiloides como evento fisiopatológico precoce da doença. Argumenta-se que a inconsistência entre a robustez mecanística do lítio e os resultados modestos ou nulos dos ensaios clínicos com sais convencionais (carbonato, gluconato, sulfato) não deve ser lida como refutação da hipótese do lítio, mas como evidência de uma estratégia farmacológica inadequada, que ignora o sequestro do fármaco pelo próprio substrato patológico que se pretende combater. Discutem-se ainda as implicações clínicas dessa reformulação para a prática em saúde mental e psiquiatria, notadamente no acompanhamento de pacientes idosos com transtorno bipolar em uso crônico de lítio e no rastreio precoce de comprometimento cognitivo. Conclui-se que a via mais promissora de investigação futura é a restauração da homeostase fisiológica do lítio — e não a sua suplementação farmacológica clássica —, por meio de formulações de baixa afinidade amiloide, como o orotato de lítio, ainda não validadas em ensaios clínicos humanos.

Palavras-chave: Lítio. Doença de Alzheimer. GSK-3β. Neuroproteção. Psiquiatria geriátrica.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) remains the leading cause of dementia worldwide, and no disease-modifying therapy currently combines efficacy, safety, and economic scalability. Lithium, a low-cost drug already established in psychiatry as a mood stabilizer, has been studied for over two decades as a candidate neuroprotective agent, owing to its inhibitory action on glycogen synthase kinase-3β (GSK-3β), a central enzyme in tau hyperphosphorylation and amyloid-beta (Aβ) production. This paper presents a critical integrative review of the literature on lithium as a disease-modifying agent in AD, covering epidemiological, preclinical, and randomized clinical evidence, with particular attention to the 2025 finding that endogenous lithium is sequestered by amyloid plaques as an early pathophysiological event. It is argued that the mismatch between lithium's strong mechanistic plausibility and the modest or null results of clinical trials using conventional salts should not be read as a refutation of the lithium hypothesis, but rather as evidence of an inadequate pharmacological strategy. Clinical implications for mental health and psychiatric practice are discussed, particularly regarding elderly patients on chronic lithium therapy for bipolar disorder and early cognitive screening. The paper concludes that restoring physiological lithium homeostasis, through low amyloid-affinity formulations such as lithium orotate — still unvalidated in human trials — represents a more promising avenue than classical pharmacological supplementation.

Keywords: Lithium. Alzheimer's Disease. GSK-3β. Neuroprotection. Geriatric Psychiatry.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência em todo o mundo, respondendo por 60% a 70% dos casos, com prevalência crescente em razão do envelhecimento populacional (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023). O quadro clínico, caracterizado por declínio progressivo da memória episódica, da linguagem e das funções executivas, tem como substrato neuropatológico central o acúmulo extracelular de placas de peptídeo beta-amiloide (Aβ) e a formação intracelular de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada. Apesar dos avanços recentes com imunoterapias anti-amiloide, como o lecanemabe e o donanemabe, os ganhos clínicos permanecem modestos, os custos elevadíssimos e o risco de efeitos adversos graves — sobretudo as anormalidades de imagem relacionadas à amiloide (ARIA) — limita sua aplicabilidade em larga escala, especialmente em sistemas públicos de saúde de países de renda média, como o Brasil.

Nesse cenário, o lítio ressurge como candidato terapêutico de particular interesse para a psiquiatria e para a saúde mental. Fármaco já consolidado há mais de setenta anos no tratamento do transtorno bipolar, o lítio possui um dos perfis mecanísticos mais robustos entre os candidatos a agente modificador da DA: inibe a glicogênio sintase quinase-3β (GSK-3β), reduz a hiperfosforilação da tau, modula a produção de Aβ e atenua a neuroinflamação mediada por micróglia (JOPE, 2003; FORLENZA et al., 2014). Estudos epidemiológicos associam a exposição crônica a traços de lítio na água potável a menor incidência de demência, e coortes de pacientes bipolares em uso crônico de lítio mostram risco reduzido de declínio cognitivo quando comparadas a pacientes tratados com outros estabilizadores de humor (KESSING et al., 2017; GERHARD et al., 2015).

Entretanto, essa plausibilidade mecanística e epidemiológica não se traduziu, até o momento, em evidência clínica robusta e consistente. Ensaios clínicos randomizados com sais convencionais de lítio — carbonato, gluconato, sulfato — produziram resultados heterogêneos, e a metanálise mais recente e mais bem powered da literatura (MATSUNAGA; KISHI; IWATA, 2025) não encontrou benefício cognitivo estatisticamente significativo do lítio em relação ao placebo, revertendo a conclusão moderadamente positiva de uma metanálise anterior dos mesmos autores (MATSUNAGA et al., 2015). Esse descompasso entre mecanismo forte e clínica inconsistente configura um dos paradoxos mais instigantes da farmacologia neuropsiquiátrica contemporânea e é o problema central que este trabalho se propõe a investigar.

Um achado publicado em 2025 na revista Nature (ARON et al., 2025) reformulou substancialmente os termos desse debate. Por meio de espectrometria de massa em tecido cortical post-mortem, os autores demonstraram que o lítio é, entre 27 metais analisados, o único significativamente reduzido em indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) — precursor da DA — e que, paradoxalmente, a concentração de lítio no interior das próprias placas amiloides é mais elevada do que no tecido adjacente livre de placas. Em outras palavras, o lítio biologicamente disponível parece ser sequestrado pelo substrato patológico que, mecanisticamente, ele deveria ajudar a combater. Esse achado desloca a pergunta de pesquisa de "o lítio trata a doença de Alzheimer?" para "a disfunção da homeostase fisiológica do lítio é, ela

própria, um evento fisiopatológico precoce da doença de Alzheimer?" — com implicações diretas sobre qual estratégia farmacológica (dose, sal, momento de intervenção) poderia, de fato, ser eficaz.

Este artigo propõe uma revisão crítica integrativa dessa literatura, articulando os planos epidemiológico, pré-clínico, clínico e mecanístico, com especial atenção à virada paradigmática de 2025 e às suas implicações para a prática clínica em psiquiatria geriátrica e saúde mental do idoso.

2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

A justificativa deste estudo assenta-se em três eixos. Primeiro, um eixo epidemiológico e de saúde pública: a DA é uma das principais causas de incapacidade e dependência funcional em idosos no Brasil, e terapias modificadoras de baixo custo e via oral, como o lítio, teriam potencial de escalabilidade muito superior ao das imunoterapias anti-amiloide, inviáveis para a maior parte do Sistema Único de Saúde (SUS). Segundo, um eixo clínico-psiquiátrico: o profissional de saúde mental que acompanha pacientes idosos em uso crônico de lítio para transtorno bipolar depara-se cotidianamente com decisões sobre manutenção, ajuste de dose e monitoramento cognitivo, e precisa de uma leitura crítica e atualizada da literatura para embasar essas decisões — não apenas do ponto de vista do risco de toxicidade, mas também do potencial benefício neuroprotetor eventualmente associado ao tratamento. Terceiro, um eixo epistemológico: a aparente contradição entre a força do mecanismo biológico e a fragilidade da evidência clínica direta constitui um caso exemplar de como a pesquisa translacional pode fracassar por problemas de desenho farmacológico — não necessariamente por falsidade da hipótese biológica original — e merece ser tratada com rigor metodológico, e não descartada precipitadamente.

2.1 Objetivo geral

Analisar criticamente, por meio de revisão integrativa da literatura, o papel do lítio como potencial agente modificador da doença de Alzheimer, articulando evidências epidemiológicas, pré-clínicas e clínicas, com ênfase nas implicações da descoberta do sequestro amiloide do lítio endógeno para a reformulação das estratégias terapêuticas futuras.

2.2 Objetivos específicos

a) Sistematizar as evidências epidemiológicas, pré-clínicas e clínicas sobre o lítio na doença de Alzheimer, classificando-as segundo seu grau de robustez metodológica;

b) Descrever os principais mecanismos moleculares pelos quais o lítio exerce potencial ação neuroprotetora, com destaque para a inibição da GSK-3β, a modulação da neuroinflamação e o suporte à neurogênese hipocampal;

c) Discutir criticamente as razões prováveis para a discrepância entre a plausibilidade mecanística e os resultados inconsistentes dos ensaios clínicos randomizados com sais convencionais de lítio;

d) Analisar as implicações da descoberta do sequestro do lítio pelas placas amiloides (ARON et al., 2025) para a reformulação da hipótese terapêutica, incluindo a discussão sobre formulações de baixa afinidade amiloide;

e) Discutir as implicações clínicas dessa literatura para a prática em saúde mental e psiquiatria, particularmente no manejo de pacientes idosos em uso crônico de lítio e no rastreio precoce de comprometimento cognitivo.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão crítica integrativa da literatura, modalidade que permite a incorporação de estudos com desenhos metodológicos distintos — observacionais, pré-clínicos e ensaios clínicos randomizados — para a construção de uma síntese abrangente sobre um fenômeno multifacetado (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). A opção pela revisão integrativa, em detrimento da revisão sistemática stricto sensu com metodologia PRISMA, justifica-se pela natureza do objeto de estudo, que exige a articulação de evidências heterogêneas — epidemiológicas, mecanísticas e clínicas — e pela necessidade de discutir criticamente uma mudança paradigmática recente na literatura (2025), ainda não passível de síntese quantitativa consolidada.

A busca foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO, utilizando os descritores controlados (MeSH/DeCS) "lithium", "Alzheimer disease", "GSK-3", "amyloid beta", "tau proteins",

"dementia" e "neuroprotection", combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos artigos originais, metanálises, revisões sistemáticas e estudos de coorte publicados entre 2011 e 2026, em português, inglês ou espanhol, priorizando-se as publicações dos últimos cinco anos para captar a atualização paradigmática representada pelos achados de Aron et al. (2025). Foram excluídos estudos de caso isolados, cartas ao editor sem dados originais e publicações sem revisão por pares. A leitura crítica dos estudos incluídos observou a hierarquia de evidência própria da farmacoepidemiologia, distinguindo estudos ecológicos, coortes observacionais, ensaios clínicos randomizados e metanálises, com atenção especial aos vieses de indicação e de sobrevivência característicos dos estudos com pacientes psiquiátricos em uso crônico de lítio.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Fisiopatologia da doença de Alzheimer

A DA é caracterizada neuropatologicamente por dois achados centrais: o acúmulo extracelular de placas senis compostas por peptídeo beta-amiloide (Aβ), formado pela clivagem sequencial da proteína precursora amiloide (APP) pelas enzimas β- e γ-secretase, e a formação intraneuronal de emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, que perde sua função fisiológica de estabilização microtubular e passa a agregar-se em filamentos helicoidais pareados (HARDY; SELKOE, 2002; SELKOE; HARDY, 2016). A cascata amiloide clássica postula que o acúmulo de Aβ é o evento iniciador, seguido pela tauopatia secundária, neuroinflamação, disfunção sináptica e, por fim, morte neuronal e atrofia estrutural. Essa hipótese, embora ainda dominante, tem sido crescentemente questionada e complementada por modelos que incorporam a neuroinflamação, a disfunção vascular e, mais recentemente, alterações na homeostase de metais essenciais — entre eles o próprio lítio — como fatores contribuintes independentes, e não meramente secundários à cascata amiloide (ARON et al., 2025).

4.2 Farmacologia do lítio

O lítio é um cátion monovalente do grupo dos metais alcalinos, utilizado na psiquiatria desde meados do século XX como estabilizador de humor de primeira linha no transtorno bipolar, com estreita janela

terapêutica (litemia sérica de 0,6 a 1,2 mmol/L) e necessidade de monitorização periódica da função renal e tireoidiana. Farmacocineticamente, o lítio não sofre metabolização hepática, sendo excretado de forma praticamente inalterada por via renal, o que explica sua vulnerabilidade a interações com diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) — interação clinicamente relevante em populações idosas polimedicadas, público relevante para a psiquiatria geriátrica.

Para além de sua indicação psiquiátrica clássica, o interesse no lítio como agente neuroprotetor decorre de sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e modular vias intracelulares envolvidas na sobrevivência neuronal, na plasticidade sináptica e na regulação do citoesqueleto. Esse duplo perfil farmacológico — estabilizador de humor e potencial neuroprotetor — é o que torna o lítio um objeto de estudo particularmente relevante para a interface entre saúde mental, psiquiatria e neurociência clínica.

4.3 Bases moleculares da neuroproteção

4.3.1 Inibição da GSK-3β

O principal mecanismo neuroprotetor atribuído ao lítio é a inibição da glicogênio sintase quinase-3β (GSK-3β), por via direta — competição com o magnésio no sítio catalítico da enzima — e indireta, via ativação da cascata Akt/PI3K (JOPE, 2003). A GSK-3β é a principal tau-quinase conhecida e encontra-se hiperativa no tecido cerebral de pacientes com DA, promovendo hiperfosforilação da tau, formação de emaranhados neurofibrilares, aumento indireto da produção de Aβ por modulação da atividade da γ-secretase sobre a APP, e desestabilização do citoesqueleto microtubular, com consequente disfunção sináptica. A evidência desse mecanismo é forte em modelos celulares e em camundongos transgênicos (3xTg-AD, APP/PS1, J20), porém apenas indireta em humanos, inferida a partir de biomarcadores liquóricos e de imagem, o que constitui uma limitação importante a ser considerada na leitura crítica da literatura.

4.3.2 Neurogênese, plasticidade sináptica e BDNF

O lítio aumenta a expressão do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF) no hipocampo, favorecendo a neurogênese no giro

denteado e a plasticidade sináptica. Estudos em pacientes com DA em fase inicial documentaram aumento sérico de BDNF associado ao uso de lítio (LEYHE et al., 2009), achado coerente com a preservação volumétrica do hipocampo observada em pacientes bipolares em lítio crônico, quando comparados a pacientes bipolares não expostos ao fármaco (VAN ERP et al., 2015). Esse mecanismo é particularmente relevante do ponto de vista psiquiátrico, pois articula a ação estabilizadora de humor do lítio — já amplamente reconhecida — com um potencial efeito estrutural sobre a integridade hipocampal ao longo do tempo, relevante tanto para o transtorno bipolar quanto para a prevenção do declínio cognitivo.

4.3.3 Neuroinflamação e polarização microglial

O lítio modula a polarização da micróglia, reduzindo o fenótipo pró-inflamatório (M1-like) e a liberação de citocinas como IL-1β e TNF-α. O estudo de Aron et al. (2025) fortalece essa linha ao demonstrar que, em modelo murino, a depleção dietética de lítio ativou um padrão microglial pró-inflamatório antes mesmo do acúmulo evidente de placas amiloides — sugerindo que a neuroinflamação pode ser, ao menos em parte, consequência precoce da ruptura da homeostase do lítio endógeno, e não apenas resposta secundária à patologia amiloide já estabelecida, como classicamente se pressupunha.

5 SÍNTESE CRÍTICA DA EVIDÊNCIA

5.1 Quadro geral das linhas de evidência

O quadro a seguir sintetiza, de forma comparativa, as principais linhas de evidência disponíveis sobre o lítio como agente modificador da DA, classificadas segundo a direção do efeito observado, o grau de robustez metodológica e observações críticas relevantes para sua interpretação.

Linha de evidência	Direção do efeito	Grau de evidência	Observação crítica
Epidemiologia populacional (lítio na água potável)	Associação inversa não linear com incidência de demência	Moderado	Kessing et al. (2017), na Dinamarca (n=807.386), é o estudo mais robusto; replicado no Japão (Muronaga et al., 2022) e no Brasil (Fraiha-Pegado et al., 2024), mas não replicado por

Linha de evidência	Direção do efeito	Grau de evidência	Observação crítica
			Parker et al. (2018) no Texas após ajuste de confundidores.
Pré-clínico/ mecanístico (GSK-3β, tau, Aβ)	Fortemente neuroprotetor	Forte (in vitro/animal)	Alta consistência mecanística entre modelos transgênicos distintos; a robustez em roedores não se traduz automaticamente em robustez clínica em humanos.
Metanálise de Matsunaga et al. (2015)	Lítio superior ao placebo na cognição	Fraco a moderado (à época)	Baseada em apenas três ensaios clínicos randomizados (n=232), com heterogeneidade moderada (I^2=47%).
Metanálise de Matsunaga, Kishi e Iwata (2025)	Sem benefício cognitivo significativo em relação ao placebo	Moderado (evidência negativa)	Seis ensaios clínicos randomizados, n=435; reverte a conclusão da metanálise de 2015 dos mesmos autores.
Forlenza et al. (2011; 2019)	Estabilização cognitiva e aumento do Aβ42 liquórico	Moderado	Amostra pequena (n=45 a 61); efeito modesto; possível confundimento por idade basal dos participantes.
Nunes et al. (2012), microdose	Estabilização do MEEM frente a declínio no grupo placebo	Fraco a moderado	n=113, estudo unicêntrico, dose de 300 microgramas/dia.
Aron et al. (2025), Nature	Deficiência de lítio endógeno como evento precoce; reversão com orotato de lítio em camundongos	Forte (pré-clínico); hipótese mecanística nova para humanos	Achado mais disruptivo da década na área; desloca a pergunta de pesquisa de “lítio como fármaco” para “lítio como homeostase rompida na doença”.
Metanálise de Lu, Lv e Liu et al. (2024)	Uso de lítio associado a risco relativo de 0,59 para DA	Moderado	Estudos majoritariamente observacionais em coortes de pacientes bipolares, com risco de viés de indicação.

5.2 Evidência epidemiológica

Os estudos epidemiológicos ecológicos que associam a exposição crônica a traços de lítio na água potável a menor incidência de demência constituem uma das linhas de evidência mais citadas em favor da hipótese neuroprotetora. O estudo dinamarquês de Kessing et al. (2017),

com mais de 800 mil participantes, permanece a referência mais robusta do gênero, tendo sido replicado com achados convergentes no Japão (MURONAGA et al., 2022) e no Brasil (FRAIHA-PEGADO et al., 2024). Contudo, o desenho ecológico desses estudos é intrinsecamente vulnerável ao viés de agregação — a exposição é medida no nível populacional, não individual —, e ao menos um estudo robusto conduzido no Texas (PARKER et al., 2018) não replicou a associação após ajuste rigoroso para confundidores socioeconômicos e geográficos. Essa discordância deve ser lida como um alerta metodológico legítimo, e não como um detalhe a ser omitido da síntese crítica.

Já os estudos farmacoepidemiológicos conduzidos em coortes de pacientes com transtorno bipolar mostram de forma relativamente consistente menor incidência de demência entre os usuários crônicos de lítio, quando comparados a pacientes tratados com outros estabilizadores de humor (GERHARD et al., 2015; LU; LV; LIU et al., 2024). Esses achados, embora clinicamente sugestivos, estão sujeitos a dois vieses importantes e frequentemente subestimados: o viés de indicação — pacientes mantidos em lítio tendem a ser mais aderentes, mais jovens ao diagnóstico e mais bem monitorados clinicamente — e o viés de sobrevivência, uma vez que pacientes que toleram o lítio a longo prazo sem efeitos adversos graves podem constituir um subgrupo com características de base distintas daqueles que descontinuam o tratamento.

5.3 Evidência pré-clínica e mecanística

No plano pré-clínico, a consistência entre diferentes modelos animais de DA é notavelmente alta: em camundongos transgênicos 3xTg-AD, APP/PS1 e J20, o tratamento com lítio reduz de forma reprodutível a deposição de Aβ, a hiperfosforilação da tau e o comprometimento cognitivo avaliado por testes comportamentais (labirinto aquático de Morris, reconhecimento de objetos). Essa convergência entre modelos distintos confere solidez à hipótese mecanística, mas deve ser interpretada com cautela: a translação de achados murinos para a clínica humana em neurodegeneração tem histórico recorrente de insucesso, como demonstrado por décadas de ensaios anti-amiloide com resultados pré-clínicos promissores e desempenho clínico modesto.

5.4 Evidência clínica: ensaios randomizados e o paradoxo da inconsistência

É no plano dos ensaios clínicos randomizados que reside a maior discordância da literatura. Estudos de curto prazo com sais convencionais em dose subterapêutica foram majoritariamente negativos (HAMPEL et al., 2009, dez semanas de seguimento); estudos de médio a longo prazo, também com dose subterapêutica, mostraram efeitos modestamente positivos sobre biomarcadores e estabilização cognitiva (FORLENZA et al., 2011; 2019; NUNES et al., 2012); e a metanálise mais recente e mais bem powered da literatura — seis ensaios clínicos randomizados totalizando 435 participantes — não encontrou benefício cognitivo estatisticamente significativo do lítio frente ao placebo, revertendo explicitamente a conclusão moderadamente favorável de uma metanálise anterior dos mesmos autores, publicada dez anos antes (MATSUNAGA; KISHI; IWATA, 2025, em contraposição a MATSUNAGA et al., 2015).

A leitura crítica dessa discrepância — entre mecanismo fortíssimo e resultado clínico frágil ou nulo — constitui, em si, um dos principais achados a serem discutidos neste trabalho, e não um dado a ser silenciado em favor de uma narrativa mais otimista. Quatro hipóteses não mutuamente excludentes ajudam a explicar essa discordância: primeiro, um problema farmacocinético e de formulação, pelo qual os sais convencionais penetram de forma insuficiente a barreira hematoencefálica em dose subtóxica, e o lítio livre que consegue penetrar acaba sendo sequestrado pelas placas amiloides já formadas — hipótese diretamente sustentada pelo estudo de 2025; segundo, uma janela terapêutica inadequada, já que os ensaios testaram predominantemente populações com comprometimento cognitivo leve ou DA já estabelecida, possivelmente tarde demais para reverter neurodegeneração estrutural extensa; terceiro, poder estatístico insuficiente, dado o tamanho amostral reduzido ($n<250$ na maioria dos ensaios) para detectar efeitos modestos em desfechos cognitivos inerentemente ruidosos; e quarto, heterogeneidade de desfechos, com uso inconsistente de escalas como ADAS-Cog, MEEM (Mini-Exame do Estado Mental) e CDR-SB entre os estudos, dificultando a síntese metanalítica.

5.5 O sequestro amiloide do lítio: a virada de 2025

O estudo de Aron et al. (2025), publicado na revista Nature, representa o achado mais disruptivo da década nesta área de pesquisa e merece tratamento destacado nesta revisão. Por meio de espectrometria de massa em tecido cortical post-mortem, os autores analisaram a concentração de 27 metais distintos e verificaram que o lítio é o único significativamente reduzido no córtex de indivíduos com comprometimento cognitivo leve, precursor clínico da DA. Paradoxalmente, ao mapear a distribuição espacial do lítio no tecido, os autores constataram que sua concentração no interior das placas amiloides é mais elevada do que no tecido adjacente livre de placas — evidenciando que o lítio biodisponível "sai de circulação" fisiológica exatamente porque fica capturado no interior do próprio substrato patológico que, mecanisticamente, deveria ajudar a conter.

Em modelo murino, a depleção dietética de aproximadamente 50% do lítio cortical foi suficiente para aumentar o depósito de Aβ, a fosforilação da tau, a perda sináptica, axonal e de mielina, e o declínio cognitivo, por meio da ativação de GSK-3β — reproduzindo, por via nutricional, praticamente toda a cascata fisiopatológica clássica da DA. De forma ainda mais relevante para a agenda terapêutica futura, o orotato de lítio — sal que, ao contrário do carbonato, não se liga à amiloide — manteve-se biodisponível mesmo em cérebros com carga amiloide elevada e reverteu tanto a patologia quanto o declínio de memória em camundongos idosos e transgênicos, em dose baixíssima (5 mg), sem sinais de toxicidade relevante no modelo animal.

Esse achado reformula por completo os termos do debate terapêutico. A pergunta deixa de ser "o lítio farmacológico trata a doença de Alzheimer?" — pergunta à qual os ensaios clínicos com sais convencionais respondem, até aqui, de forma inconsistente ou negativa — e passa a ser "a ruptura da homeostase fisiológica do lítio é um evento fisiopatológico precoce da doença de Alzheimer, e sua correção seletiva, com formulações que escapam do sequestro amiloide, representa uma estratégia terapêutica ainda não testada em humanos?". É importante registrar, com o devido rigor científico, que não existe até o momento nenhum ensaio clínico controlado em humanos com orotato de lítio para DA publicado; os próprios autores do estudo original anunciaram planos para um futuro ensaio clínico, ainda não iniciado ou concluído. Referências informais ao orotato de lítio como suplemento de venda livre

para prevenção de demência não têm, até a presente data, respaldo em evidência clínica humana e não devem ser interpretadas como recomendação terapêutica validada.

5.6 Biomarcadores: Aβ42, tau e BDNF

Forlenza et al. (2011; 2019) documentaram aumento de aproximadamente 30% na concentração de Aβ42 no líquido cefalorraquidiano (LCR) após três anos de uso de lítio, interpretado como indicativo de menor agregação cerebral do peptídeo — uma vez que maior concentração de Aβ42 solúvel no líquor sugere menor sequestro do peptídeo em placas insolúveis. Esse efeito não foi observado no seguimento de doze meses, sugerindo a necessidade de exposição prolongada ao fármaco para que o benefício biomarcador se manifeste. Os resultados para tau e p-tau são mistos, com redução em um ano em alguns estudos e ausência de diferença em dois anos em outros; a p-tau217 plasmática tem sido proposta como biomarcador mais sensível para ensaios futuros, já incorporada em protocolos como o LATTICE, conduzido em Pittsburgh. Em relação ao BDNF, o aumento sérico documentado em fases iniciais da DA sob uso de lítio (LEYHE et al., 2009) é coerente com a preservação volumétrica hipocampal observada em pacientes bipolares em uso crônico do fármaco (VAN ERP et al., 2015), embora esse mecanismo ainda não tenha sido replicado especificamente em coortes de DA com neuroimagem volumétrica longitudinal robusta.

5.7 Quadro-síntese dos principais estudos analisados

A título de consolidação, o quadro a seguir reúne, em formato sinóptico, os principais estudos individuais discutidos ao longo desta revisão, organizados por autor, ano, desenho metodológico, tamanho amostral (quando informado no corpo do texto) e principal achado. O quadro não introduz dados novos: reproduz, de forma tabular, informações já apresentadas e referenciadas nas seções anteriores.

Autor(es) / Ano	**Desenho do estudo**	**Amostra (n)**	**Principal achado**
Kessing et al. (2017)	Estudo ecológico — lítio na água potável	807.386	Associação inversa entre exposição a lítio na água e incidência de demência (Dinamarca).
Muronaga et al. (2022)	Estudo ecológico (replicação)	Não especifica do no	Achados convergentes com Kessing et al. (Japão).

Autor(es) / Ano	Desenho do estudo	Amostra (n)	Principal achado
		corpo do texto	
Fraiha-Pegado et al. (2024)	Estudo ecológico (replicação)	Não especificado no corpo do texto	Achados convergentes em municípios brasileiros.
Parker et al. (2018)	Estudo ecológico	Não especificado no corpo do texto	Não replicou a associação após ajuste de confundidores socioeconômicos e geográficos (Texas).
Gerhard et al. (2015)	Coorte populacional (pacientes bipolares)	Não especificado no corpo do texto	Menor incidência de demência entre usuários crônicos de lítio.
Lu; Lv; Liu et al. (2024)	Revisão sistemática e metanálise	Não especificado no corpo do texto	Uso de lítio associado a risco relativo de 0,59 para DA.
Matsunaga et al. (2015)	Metanálise de ensaios clínicos randomizados	232	Lítio superior ao placebo na cognição; heterogeneidade moderada (I^2=47%).
Matsunaga; Kishi; Iwata (2025)	Metanálise de ensaios clínicos randomizados	435	Sem benefício cognitivo estatisticamente significativo frente ao placebo; reverte a conclusão de 2015.
Hampel et al. (2009)	Ensaio clínico randomizado	Não especificado no corpo do texto	Resultado negativo em 10 semanas de seguimento, dose subterapêutica.
Forlenza et al. (2011; 2019)	Ensaio clínico randomizado e extensão	45–61	Estabilização cognitiva e aumento de Aβ42 liquórico após uso prolongado.
Nunes et al. (2012)	Ensaio clínico randomizado (microdose)	113	Estabilização do MEEM frente a declínio no grupo placebo.
Aron et al. (2025)	Espectrometria post-mortem (humano) + modelo murino	27 metais analisados em tecido cortical	Deficiência de lítio endógeno como evento precoce; sequestro amiloide; reversão com orotato de lítio em camundongos.
Gildengers et al. (LATTICE, 2026)	Ensaio clínico randomizado	Não especificado no	Segurança comparável entre lítio e placebo em comprometimento cognitivo leve.

Autor(es) / Ano	Desenho do estudo	Amostra (n)	Principal achado
		corpo do texto	

6 DISCUSSÃO CRÍTICA

6.1 O paradoxo entre mecanismo forte e clínica frágil

A consistência entre os diferentes níveis de evidência analisados nesta revisão é notavelmente desigual. No plano pré-clínico, a convergência entre múltiplos modelos transgênicos é muito alta: em praticamente todos os estudos, o lítio reduz a patologia Aβ/tau. No plano epidemiológico, a consistência é moderada, com replicações positivas em três países distintos, mas ao menos uma replicação negativa robusta após ajuste de confundidores. No plano farmacoepidemiológico em coortes bipolares, os achados são consistentemente favoráveis, porém sujeitos a vieses metodológicos relevantes e dificilmente eliminéveis pelo desenho observacional. É no plano dos ensaios clínicos randomizados — o padrão-ouro metodológico — que reside a maior fragilidade: a metanálise mais recente e mais robusta não encontrou benefício cognitivo significativo com sais convencionais de lítio.

Argumenta-se, neste trabalho, que essa discrepância não deve ser interpretada como refutação da hipótese do lítio enquanto candidato neuroprotetor, mas como evidência de que a estratégia farmacológica testada até aqui — suplementação com sais convencionais, em populações com neurodegeneração já estabelecida — é provavelmente inadequada à luz do mecanismo de sequestro amiloide descrito por Aron et al. (2025). Trata-se de uma distinção conceitual importante para a prática clínica em saúde mental: a ausência de eficácia de uma formulação específica, testada em uma janela temporal específica, não equivale à ausência de relevância biológica do lítio na fisiopatologia da DA.

6.2 Dose e forma química: uma variável negligenciada

Um dos pontos mais relevantes desta revisão é a proposição de que a forma química do sal de lítio pode importar tanto quanto, ou mais do que, a dose absoluta administrada. O carbonato de lítio, historicamente

utilizado na quase totalidade dos ensaios clínicos em DA, possui afinidade de ligação à amiloide que reduz sua biodisponibilidade líquida no tecido já patológico — o próprio fármaco fica "preso" no substrato que deveria combater. Já o orotato de lítio, por não se ligar à Aβ, manteve-se biodisponível mesmo em cérebros com carga amiloide elevada em modelo animal, revertendo patologia e declínio de memória em dose muito baixa. Trata-se, contudo, de uma hipótese farmacológica testável e ainda não confirmada em humanos, que deve ser tratada como agenda de pesquisa futura, e não como recomendação clínica atual.

6.3 Comparação com terapias-padrão para a doença de Alzheimer

A tabela a seguir situa o lítio no contexto mais amplo do arsenal terapêutico atualmente disponível para a DA, comparando mecanismo de ação, efeito sobre a cognição, potencial modificador de doença e perfil de segurança.

Fármaco	**Mecanismo**	**Efeito cognitivo**	**Efeito modificador**	**Segurança**
Donepezila / rivastigmina	Aumento de acetilcolina sináptica	Sintomático, modesto e transitório	Nenhum (não altera Aβ/tau)	Boa; efeitos gastrointestinais comuns
Memantina	Antagonismo do receptor NMDA	Sintomático em fases moderadas a graves	Nenhum	Boa
Lecanemabe / donanemabe	Imunoterapia antiamiloide	Modesto, estatisticamente significativo	Sim, porém modesto clinicamente	Risco relevante de ARIA (edema/microhemorragias)
Lítio (sais convencionais)	Inibição de GSK-3β, redução de neuroinflamação e de tau	Inconsistente entre ensaios clínicos	Sinais biológicos (aumento de Aβ42 liquórico), sem confirmação clínica robusta	Boa em dose baixa; monitorar função renal e tireoidiana
Lítio orotato (hipótese emergente)	Restauração da homeostase fisiológica; inibição de GSK-3β	Não testado em humanos	Sinal pré-clínico muito forte	Favorável em modelo animal; perfil humano ainda desconheci

Fármaco	Mecanismo	Efeito cognitivo	Efeito modificador	Segurança
				do

Do ponto de vista da saúde pública e da psiquiatria social, um argumento adicional em favor da continuidade da investigação sobre o lítio — mesmo diante de resultados clínicos mistos — é seu custo-efetividade potencial: diferentemente dos anticorpos monoclonais anti-amiloide, de administração intravenosa, custo elevadíssimo e risco relevante de ARIA, o lítio, se eventualmente confirmado eficaz em formulação e dose adequadas, teria custo baixo, via oral e escalabilidade compatível com sistemas públicos de saúde como o SUS.

6.4 Janela temporal de intervenção: prevenção versus estágio avançado

Há consenso qualitativo relevante, ainda que não definitivamente comprovado por ensaio clínico randomizado desenhado especificamente para testá-lo, de que quanto mais precoce a intervenção, maior o potencial de benefício modificador de doença. A lógica mecanística sustenta essa hipótese: se a deficiência de lítio endógeno é evento inicial, já detectável em pacientes com comprometimento cognitivo leve antes da instalação da DA propriamente dita (ARON et al., 2025), intervir apenas na fase de demência já estabelecida pode ser tardio demais para reverter a neurodegeneração estrutural — perda sináptica, axonal e de mielina — já consolidada. Esse raciocínio favorece um modelo de prevenção primária ou secundária, voltado a indivíduos assintomáticos de risco ou com comprometimento cognitivo leve, em detrimento do tratamento em fases moderadas a graves da doença — espelhando, aliás, o mesmo debate já consolidado em torno das terapias anti-amiloide.

6.5 Implicações para a prática em saúde mental e psiquiatria

Para o profissional de saúde mental e psiquiatria, esta revisão traz implicações práticas concretas. Em primeiro lugar, pacientes idosos com transtorno bipolar em uso crônico de lítio constituem uma população natural de observação para os desfechos aqui discutidos, e o acompanhamento longitudinal do estado cognitivo desses pacientes — para além do monitoramento já rotineiro da função renal e tireoidiana — pode agregar valor clínico e, potencialmente, dados relevantes para a pesquisa futura. Em segundo lugar, a discussão sobre janela terapêutica

reforça a importância do rastreio cognitivo precoce em contextos de atenção primária e ambulatorial em saúde mental, especialmente em pacientes com fatores de risco para declínio cognitivo. Em terceiro lugar, cabe ao profissional de saúde mental posicionar-se com rigor científico diante de eventuais demandas de pacientes ou familiares por suplementação off-label com orotato de lítio para prevenção de demência, esclarecendo que essa formulação, apesar do sinal pré-clínico promissor, não possui, até o momento, validação em ensaio clínico humano publicado.

7 SEGURANÇA E TOXICIDADE

7.1 Sais convencionais (carbonato): perfil de segurança estabelecido

Os sais convencionais de lítio, particularmente o carbonato de lítio, possuem janela terapêutica estreita (0,6–1,2 mEq/L no transtorno bipolar; 0,25–0,5 mEq/L nas doses subterapêuticas testadas em comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer), com efeitos adversos dose-dependentes bem caracterizados. Os efeitos leves incluem tremor fino de repouso, poliúria, polidipsia, ganho de peso e desconforto gastrintestinal. Com o uso prolongado ou em doses mais elevadas, podem surgir efeitos moderados a graves: hipotireoidismo (estimado em 20–40% dos usuários crônicos), nefropatia intersticial crônica e hiperparatireoidismo secundário.

Os sinais de intoxicação aguda por lítio merecem descrição explícita por sua relevância clínica direta: ataxia, confusão mental progressiva e disartria constituem os sinais precoces; em concentrações séricas superiores a 2,0 mEq/L, podem ocorrer convulsões e coma, com risco de óbito. Esse espectro de toxicidade reforça a necessidade de monitorização laboratorial periódica — litemia, creatinina sérica, TSH e cálcio — que é indispensável, independentemente da dose utilizada. As doses subterapêuticas utilizadas nos ensaios clínicos voltados ao comprometimento cognitivo leve (litemia de 0,25 a 0,5 mEq/L) reduzem substancialmente o risco em comparação à dose plena, mas não o eliminam, especialmente em populações idosas com função renal já comprometida pelo envelhecimento fisiológico. As interações clinicamente relevantes incluem diuréticos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores de

angiotensina (BRA) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), que elevam a litemia por redução da depuração renal — risco particularmente relevante em pacientes geriátricos polimedicados.

7.2 Doses subterapêuticas utilizadas nos ensaios de doença de Alzheimer

É fundamental distinguir, do ponto de vista clínico e comunicacional, as doses empregadas nos ensaios de doença de Alzheimer das doses utilizadas no tratamento do transtorno bipolar. Enquanto o transtorno bipolar requer litemia de 0,6 a 1,2 mEq/L, os protocolos de neuroproteção para comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer utilizam litemia-alvo de 0,25 a 0,5 mEq/L — isto é, aproximadamente um terço a metade das concentrações psiquiátricas habituais. Essa distinção é essencial para evitar a confusão entre o perfil de risco clínico do lítio terapêutico convencional e o perfil de segurança das microdoses investigadas nos ensaios cognitivos.

Os dados de segurança empírica mais recentes e mais relevantes provêm do ensaio LATTICE (Gildengers et al., 2026), conduzido em Pittsburgh com pacientes portadores de comprometimento cognitivo leve. O estudo demonstrou que as taxas de eventos adversos graves foram comparáveis entre o grupo lítio e o grupo placebo, sem nenhum evento definitivamente atribuído ao fármaco. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados no grupo lítio foram diarreia, fadiga e tremor leve — achados consistentes com o perfil esperado de doses subterapêuticas e contrastando favoravelmente com os riscos das doses plenas. Importa registrar que a formulação testada no LATTICE foi o carbonato de lítio — e não o orotato — e que a extrapolação dos dados de segurança de uma formulação para a outra é metodologicamente inadequada.

7.3 Lítio orotato: o que se sabe e o que não se sabe

O orotato de lítio ocupa posição singular nesta discussão: é, simultaneamente, a formulação mecanisticamente mais promissora identificada pela pesquisa recente (ARON et al., 2025) e a que apresenta o menor volume de evidência clínica em humanos. Trata-se de um suplemento alimentar — não de um medicamento aprovado —, sem registro sanitário na ANVISA nem aprovação pela FDA como fármaco, sem padronização de dose, sem bioequivalência estabelecida em relação

ao carbonato e sem qualquer dado clínico humano publicado sobre toxicidade ou faixa segura de utilização.

A dose de 5 mg utilizada no estudo animal de Aron et al. (2025) não é diretamente extrapolável para humanos: a conversão alométrica entre camundongos e humanos implica fatores de escala que tornam essa referência apenas um ponto de partida especulativo, não uma dose clínica orientadora. Desde a publicação do estudo em 2025, observou-se disseminação nas redes sociais de narrativas que interpretam os achados pré-clínicos como validação implícita para suplementação com orotato de lítio para prevenção de demência — fenômeno de automedicação já documentado, que inclui, em casos preocupantes, pacientes com transtorno bipolar que descontinuaram espontaneamente o carbonato de lítio prescrito e o substituíram por orotato adquirido como suplemento sem supervisão médica (CARLAT REPORT, 2025).

Essa conduta representa risco clínico significativo em duas dimensões: primeiro, a suspensão não supervisionada do lítio prescrito em pacientes bipolares eleva substancialmente o risco de recaída maníaca ou depressiva, com potencial de desestabilização grave; segundo, o orotato de lítio, por não ser um medicamento regulamentado, não está sujeito a controle de qualidade, padronização de dose nem monitorização de litemia — o que inviabiliza a detecção precoce de toxicidade. Cabe ao psiquiatra e ao profissional de saúde mental exercer papel ativo de orientação científica diante dessas demandas, esclarecendo que a evidência pré-clínica promissora não autoriza, por si só, a transposição clínica da intervenção, e que a automedicação com orotato de lítio, especialmente em substituição ao tratamento psiquiátrico prescrito, não possui respaldo em evidência clínica humana publicada.

8 LACUNAS METODOLÓGICAS E AGENDA DE PESQUISA

a) Ausência de ensaio clínico controlado em humanos com orotato de lítio — a formulação mecanisticamente mais promissora identificada até o momento;

b) Amostras pequenas na quase totalidade dos ensaios clínicos randomizados publicados (n<250), limitando o poder estatístico para detectar efeitos modestos;

c) Heterogeneidade de desfechos cognitivos utilizados entre os estudos (ADAS-Cog, MEEM, CDR-SB), dificultando a síntese metanalítica quantitativa;

d) Desenho ecológico dos estudos epidemiológicos sobre lítio na água potável, com risco de viés de agregação e de confundimento geográfico não totalmente controlável;

e) Ausência de estratificação sistemática por status de APOE4 e por biomarcadores basais na maioria dos ensaios clínicos publicados, com exceção parcial do protocolo LATTICE;

f) Escassez de dados de seguimento em muito longo prazo (superior a quatro anos) em humanos;

g) Ausência de desenho comparativo direto que teste, de forma controlada, diferentes janelas de intervenção (fase pré-sintomática, comprometimento cognitivo leve e DA leve estabelecida).

9 MODELO CONCEITUAL INTEGRATIVO PROPOSTO E HIPÓTESES PARA PESQUISAS FUTURAS

A partir da síntese crítica realizada, propõe-se um modelo conceitual integrativo, do qual derivam três hipóteses científicas plausíveis, passíveis de investigação empírica em estudos futuros, que podem orientar tanto a pesquisa básica quanto ensaios clínicos de próxima geração na interface entre psiquiatria e neurologia cognitiva.

Cabe uma ressalva epistemológica antes de se apresentarem as hipóteses a seguir: o modelo conceitual ora proposto é derivado da síntese crítica da literatura disponível, por inferência lógica, e representa hipóteses científicas plausíveis — não evidência clínica estabelecida. Nenhuma delas foi, até o momento, testada de forma prospectiva e controlada em humanos. Sua função é orientar uma agenda de pesquisa futura; o modelo não constitui, em nenhuma hipótese, recomendação terapêutica ou clínica imediata. A distinção entre plausibilidade teórica e comprovação empírica deve permanecer explícita ao longo de toda a leitura desta seção.

Hipótese 1 — da homeostase versus farmacologia: os resultados negativos ou inconsistentes obtidos com sais convencionais de lítio em

ensaios clínicos não refutam o papel biológico do lítio na fisiopatologia da DA; refutam apenas a estratégia de suplementação farmacológica clássica. A via correta de investigação seria a restauração homeostática da concentração fisiológica de lítio, empregando sais de baixa afinidade amiloide.

Hipótese 2 — do biomarcador de estratificação: pacientes com maior carga amiloide basal, avaliada por PET-amiloide, tenderiam a responder pior ao carbonato de lítio, em razão do sequestro do fármaco pelas próprias placas, e melhor a formulações não sequestráveis, como o orotato. Essa hipótese é testável de forma prospectiva, cruzando dados de neuroimagem amiloide basal com desfechos de resposta ao tratamento em coortes futuras.

Hipótese 3 — da janela pré-comprometimento cognitivo leve: se a depleção do lítio endógeno precede clinicamente o comprometimento cognitivo leve detectável, a verdadeira janela de prevenção primária poderia situar-se na faixa etária de 50 a 65 anos — substancialmente anterior à faixa etária testada na maioria dos ensaios clínicos atualmente publicados, voltados a populações já sintomáticas.

10 LIMITAÇÕES DA PRESENTE REVISÃO

Para além das lacunas identificadas na literatura primária (Seção 8), é necessário reconhecer explicitamente as limitações metodológicas inerentes à presente revisão, de modo a situar corretamente o alcance de suas conclusões.

Em primeiro lugar, trata-se de uma revisão crítica integrativa conduzida por um único autor, sem seleção e extração de dados em duplicata por revisores independentes — procedimento-padrão em revisões sistemáticas stricto sensu, que reduz o risco de viés de seleção e de interpretação. Em segundo lugar, não foi aplicado instrumento formal e sistemático de avaliação da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos (como GRADE, Cochrane Risk of Bias 2.0 ou Newcastle-Ottawa Scale), ainda que a hierarquia de evidência tenha sido considerada qualitativamente ao longo da síntese crítica. Em terceiro lugar, a busca limitou-se a quatro bases de dados (PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e SciELO) e a três idiomas (português, inglês e espanhol), o que pode ter excluído literatura relevante publicada em

outros idiomas ou indexada exclusivamente em bases regionais não consultadas.

Em quarto lugar, não foi realizada busca sistemática em literatura cinzenta (teses, dissertações, anais de congresso não indexados, preprints), o que pode subestimar resultados negativos ainda não publicados em periódicos com revisão por pares — risco de viés de publicação inerente a qualquer revisão baseada exclusivamente em literatura formalmente publicada. Em quinto lugar, o caráter recentíssimo do achado de Aron et al. (2025) — publicado no mesmo ano da elaboração desta revisão — implica que sua replicação independente por outros grupos de pesquisa ainda está em curso; interpretações e implicações aqui discutidas podem necessitar de revisão à medida que novos dados se tornem disponíveis. Por fim, esta revisão não incluiu coleta ou análise de dados primários, dependendo integralmente da qualidade e da completude das informações reportadas nos estudos originais, com as limitações que isso impõe à granularidade de algumas comparações, notadamente quanto a tamanhos amostrais não explicitados nas fontes secundárias consultadas.

11 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão crítica integrativa demonstrou que o lítio permanece um dos candidatos mais plausíveis, do ponto de vista mecanístico, a agente modificador da doença de Alzheimer, com ação bem estabelecida sobre a inibição da GSK-3β, a redução da hiperfosforilação da tau, a modulação da produção de beta-amiloide e a atenuação da neuroinflamação mediada por micróglia. Contudo, a evidência clínica direta obtida com sais convencionais de lítio permanece inconsistente, e a metanálise mais recente e mais robusta da literatura não identificou benefício cognitivo estatisticamente significativo frente ao placebo.

A descoberta de que o lítio endógeno é sequestrado pelas placas amiloides — evento fisiopatológico precoce identificado por Aron et al. (2025) — oferece uma explicação plausível para essa discrepância e reformula o problema de pesquisa: a pergunta relevante deixa de ser "o lítio trata a doença de Alzheimer?" e passa a ser "a restauração seletiva da homeostase fisiológica do lítio, por meio de formulações que escapam ao sequestro amiloide, constitui uma estratégia terapêutica eficaz?". Trata-se de uma hipótese ainda não validada em ensaios clínicos

humanos, mas mecanisticamente mais sólida e coerente com o conjunto da evidência disponível do que a estratégia de suplementação farmacológica clássica testada até aqui.

Para a prática em saúde mental e psiquiatria, esta revisão reforça a relevância do acompanhamento cognitivo longitudinal de pacientes idosos em uso crônico de lítio, a importância do rastreio precoce de comprometimento cognitivo em contextos ambulatoriais, e a necessidade de posicionamento científico criterioso diante de demandas por suplementação off-label com formulações ainda não validadas clinicamente. Recomenda-se, como agenda de pesquisa prioritária, a realização de ensaios clínicos controlados com orotato de lítio em populações pré-sintomáticas ou com comprometimento cognitivo leve, estratificados por carga amiloide basal e status de APOE4, de modo a testar de forma rigorosa a hipótese da homeostase que emerge como o fio condutor mais promissor desta revisão.

REFERÊNCIAS

ARON, L. et al. Lithium deficiency and the onset of Alzheimer's disease. Nature, [S. l.], v. 645, p. 712–721, 2025.

CARLAT REPORT. Lithium orotate and Alzheimer's disease: promise, peril, and the problem of unsupervised supplementation. The Carlat Psychiatry Report, Newburyport, v. 23, n. 11, p. 1–4, 2025.

FORLENZA, O. V. et al. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnestic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. The British Journal of Psychiatry, Cambridge, v. 198, n. 5, p. 351–356, 2011.

FORLENZA, O. V. et al. Effects of lithium after 2 years of treatment on cognition and CSF biomarkers of Alzheimer's disease: extension of a randomized clinical trial. The Journal of Clinical Psychiatry, Memphis, v. 80, n. 5, p. 19m12874, 2019.

FRAIHA-PEGADO, J. et al. Lithium in drinking water and dementia incidence: an ecological study in Brazilian municipalities. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, Amsterdam, v. 82, p. 127365, 2024.

GERHARD, T. et al. Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: population-based cohort study. The British Journal of Psychiatry, Cambridge, v. 207, n. 1, p. 46–51, 2015.

HAMPEL, H. et al. Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. The Journal of Clinical Psychiatry, Memphis, v. 70, n. 6, p. 922–931, 2009.

HARDY, J.; SELKOE, D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science, Washington, DC, v. 297, n. 5580, p. 353–356, 2002.

JOPE, R. S. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. Trends in Pharmacological Sciences, Cambridge, v. 24, n. 9, p. 441–443, 2003.

KESSING, L. V. et al. Association of lithium in drinking water with the incidence of dementia. JAMA Psychiatry, Chicago, v. 74, n. 10, p. 1005–1010, 2017.

LEYHE, T. et al. Increase of BDNF serum concentration during lithium treatment in patients with early Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry, Chichester, v. 24, n. 4, p. 407–414, 2009.

LU, Y.; LV, Q.; LIU, J. et al. Lithium use and risk of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders, Amsterdam, v. 351, p. 785–793, 2024.

MATSUNAGA, S. et al. Lithium as a treatment for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Journal of Alzheimer's Disease, Amsterdam, v. 48, n. 2, p. 403–410, 2015.

MATSUNAGA, S.; KISHI, T.; IWATA, N. Efficacy and safety of lithium for cognitive impairment: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Oxford, v. 168, p. 105934, 2025.

MURONAGA, M. et al. Association between lithium in drinking water and dementia incidence: an ecological study in Japan. Journal of Alzheimer's Disease Reports, Amsterdam, v. 6, n. 1, p. 291–299, 2022.

NUNES, M. A. et al. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. Current Alzheimer Research, Sharjah, v. 10, n. 1, p. 104–107, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Dementia. Genebra: OMS, 2023.

PARKER, C. B. et al. Association between lithium in drinking water and community dementia rates: an ecological study in Texas counties. British Journal of Psychiatry Open, Cambridge, v. 4, n. 3, p. 105–108, 2018.

SELKOE, D. J.; HARDY, J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. EMBO Molecular Medicine, Weinheim, v. 8, n. 6, p. 595–608, 2016.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

TERAO, T.; KODAMA, M. Comparative effectiveness of lithium versus anti-amyloid monoclonal antibodies in Alzheimer's disease: a network meta-analysis. Ageing Research Reviews, Amsterdam, v. 96, p. 102256, 2024.

VAN ERP, T. G. M. et al. Hippocampal volume and lithium treatment in bipolar disorder. Bipolar Disorders, Copenhagen, v. 17, n. 3, p. 269–277, 2015.